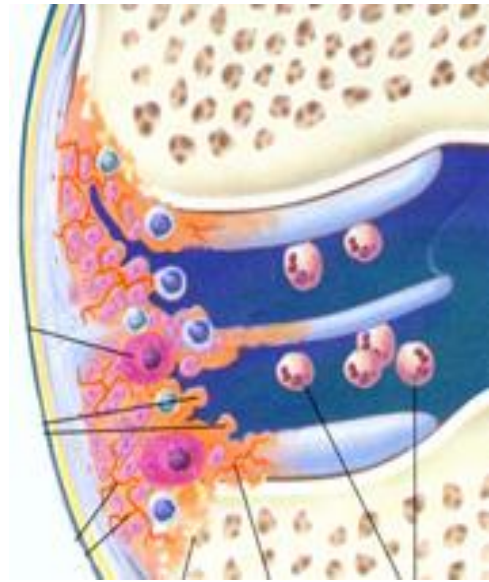
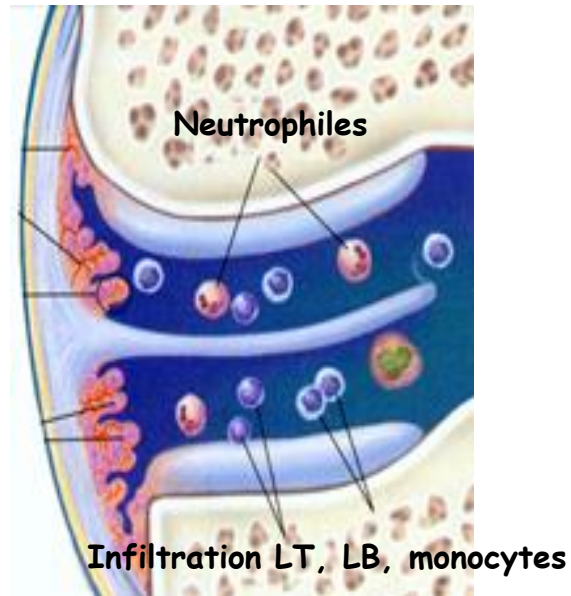
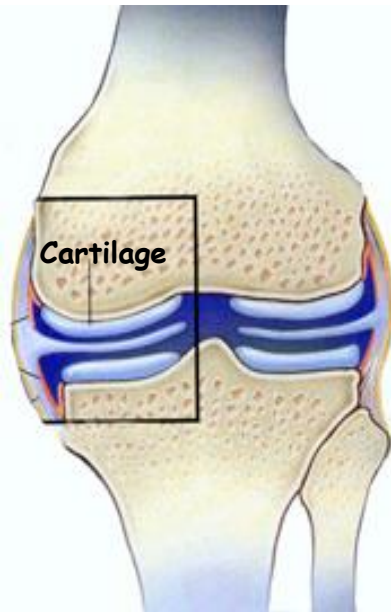


La Polyarthrite Rhumatoïde

Définition

- Le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent
- Prolifération pseudo-tumorale du tissu synovial (pannus rhumatoïde)
- Maladie systémique (manifestations extra-articulaires)
- Maladie auto-immune (présence d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde)

LES DIFFÉRENTS STADES DE LA PR



Notions préalables

- Anatomie de l'articulation
- Immunité
- Auto-immunité
- Biologie de l'inflammation

Anatomie de l'articulation

- Une articulation est formée de deux extrémités osseuses (les épiphyses) attachées entre elles par un manchon étanche : la capsule articulaire.
- La capsule articulaire peut s'épaissir et se renforcer par endroits : ce sont les ligaments.
- Les épiphyses et la capsule délimitent un espace clos : la cavité articulaire.
- Les surfaces internes de cette cavité sont :
 - soit du cartilage, qui recouvre les os,
 - soit la membrane synoviale, qui tapisse la capsule articulaire.

L'immunité

- L'immunité a pour rôle de défendre l'organisme contre l'invasion par des agents étrangers : les « antigènes ».
- Plusieurs moyens de lutte existent :
 - L'immunité cellulaire, qui met en jeu plusieurs espèces de globules blancs (leucocytes) :
 - Les lymphocytes « T », qui reconnaissent les organismes étrangers et initient la réaction de défense. Ils ont une « mémoire » du « soi » et de « l'autre »,
 - Les macrophages, qui capture l'antigène, le « prépare » et le présente aux autres cellules immunitaires, pour améliorer sa destruction,
 - Les polynucléaires neutrophiles, qui absorbent (« phagocytent ») l'antigène et le digèrent grâce à des enzymes.
 - L'immunité humorale, qui lutte contre les antigènes grâce à des protéines sécrétées dans les liquides de l'organisme (plasma, lymphe,...) par les lymphocytes « B ». Ces protéines sont des immunoglobulines appelées « anticorps ».

Mécanismes physiopathologiques

- Facteurs génétiques: HLADR1, DR4
- Facteurs d'environnement: Infectieux (bactéries, virus)
- Facteurs hormonaux: Femme, rôle immunomodulateur de la prolactine
- Stress
- Alimentation ?

Auto-immunité

- Elle est un dérèglement de l'immunité, qui s'attaque alors aux propres tissus de l'organisme.
- Les cellules immunitaires affluent dans certains tissus et déclenchent une réaction inflammatoire locale.
- Il se forme alors des auto-anticorps : des anticorps dirigés contre soi.

Biologie de l'inflammation

- L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme contre une agression (intrusion d'un antigène ou autre...).
- Elle évolue en trois phases :
 - Phase 1 : dilatation et prolifération de vaisseaux capillaires, fuite d'eau et œdème des tissus inflammés, passage hors des vaisseaux des leucocytes.
 - Phase 2 : les lymphocytes activés, appellent les autres leucocytes (macrophages, etc.) sur le site de l'inflammation et les stimulent à combattre l'agression. Les messages de stimulation sont des substances chimiques appelées cytokines. On connaît de nombreuses cytokines : interleukine 1 (IL1), IL2, IL3,... tumor necrosis factor α (TNF- α), TNF- β ,... prostaglandine E1 (PgE1), PgE2, etc.
 - Phase 3 : cicatrisation avec apparition de fibroblastes, qui fabriquent des fibres de collagène.

Clinique: Mode de début

- Femme d'âge mure
- Oligo ou polyarthrite d'horaire inflammatoire en particulier des mains mais respectant les interphalangiennes distales
- Monoarthrite
- Rhumatisme palindromique (intermittent)
- Manifestation extra-articulaire

Clinique

- Déformations articulaires caractéristiques:
 - Signe de la touche de piano
 - Déviation des doigts en coup de vent cubital
 - Déformation des doigts en col de cygne, en boutonnière, en maillet
 - Déformation du pouce en Z
 - Amyotrophie des interosseux

Clinique

- Déformation des pieds et des orteils
- Atteinte du rachis cervical: Diastasis atloïdo-axoïdien
- Manifestations extra-articulaire:
 - Nodules rhumatoïde
 - Syndrome sec
 - atteintes pleuro-pulmonaires, cardiaques, rénaux, vascularite rhumatoïde

Clinique de la polyarthrite rhumatoïde

- Elle donne donc une tuméfaction et une destruction des articulations.
- Elle est un rhumatisme chronique, qui évolue pendant des années.
- Elle touche les articulations périphériques, préférentiellement les mains et les pieds, de façon symétrique.
- Elle provoque des douleurs et une raideur articulaire d'horaires inflammatoires : plus importantes en fin de nuit et le matin.







Imagerie

- Radiographies: Des mains et poignet, des pieds peuvent montrer une hypertrophie des parties molles, une déminéralisation, des érosions caractéristiques, pincement articulaire global.
- IRM: synovite et ténosynovites infracliniques, érosions infra-radiologiques.

Radiologie de la polyarthrite rhumatoïde



Érosion de l'os proche
de la synoviale
rhumatoïde,

Érosion du cartilage,
qui se traduit par un
pincement de
l'interligne articulaire,

Épaississement des
parties molles.

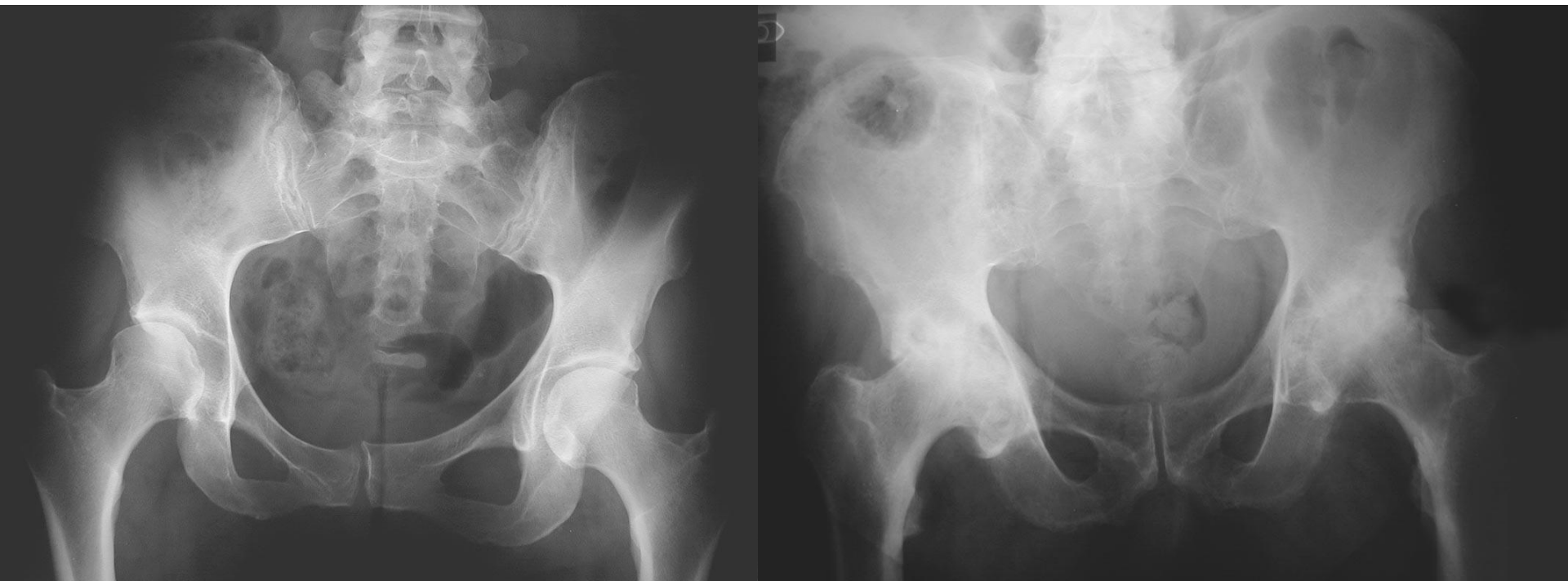
Mains rhumatoïdes



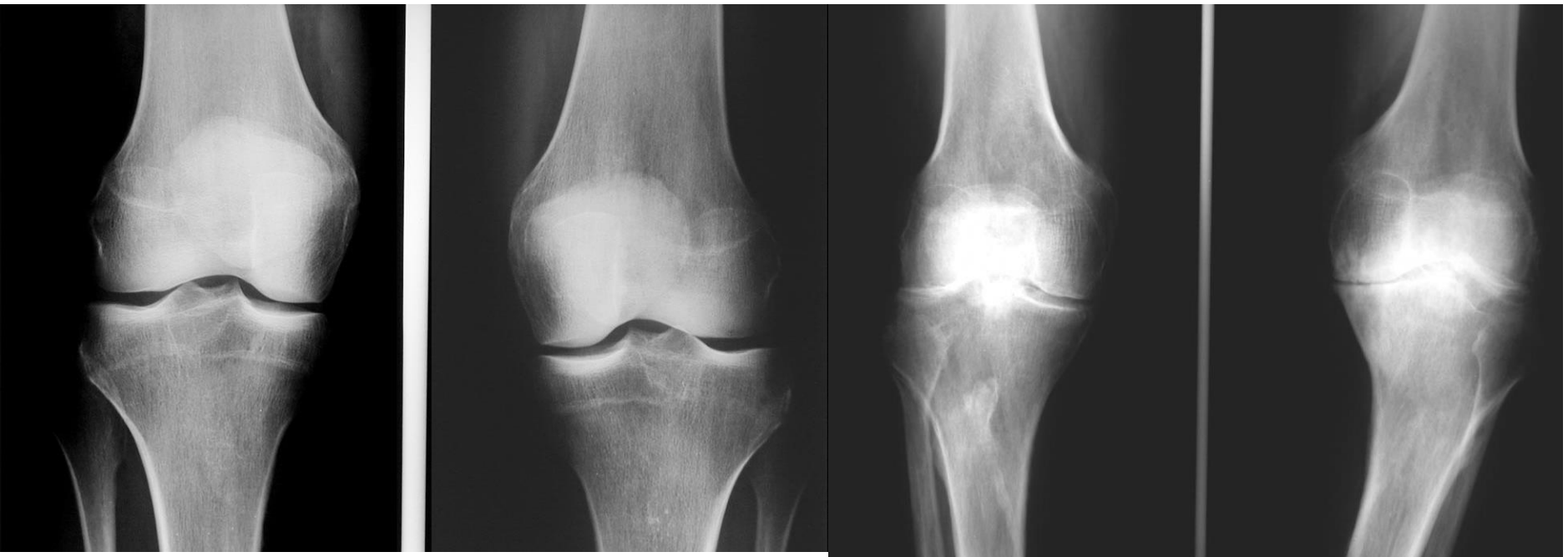
Pieds rhumatoïdes



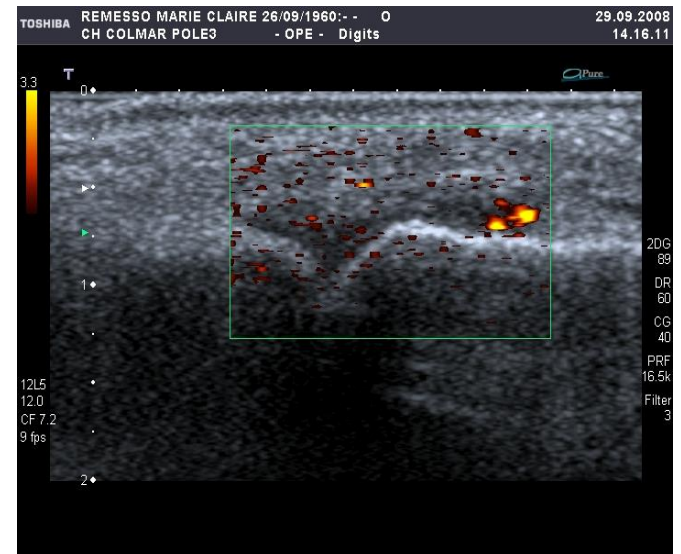
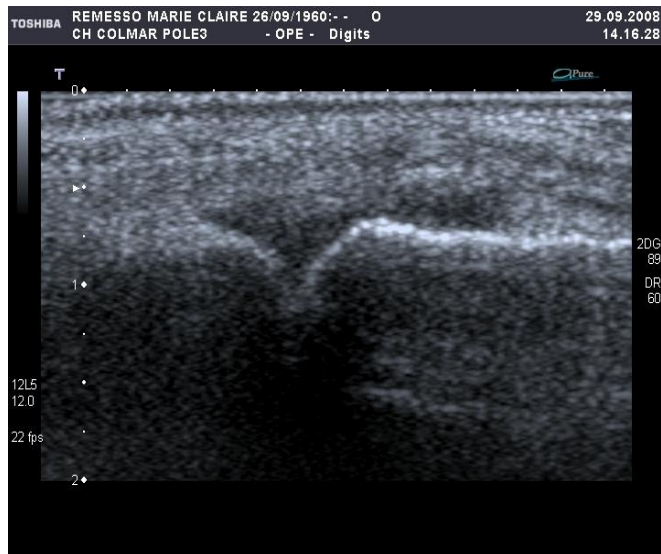
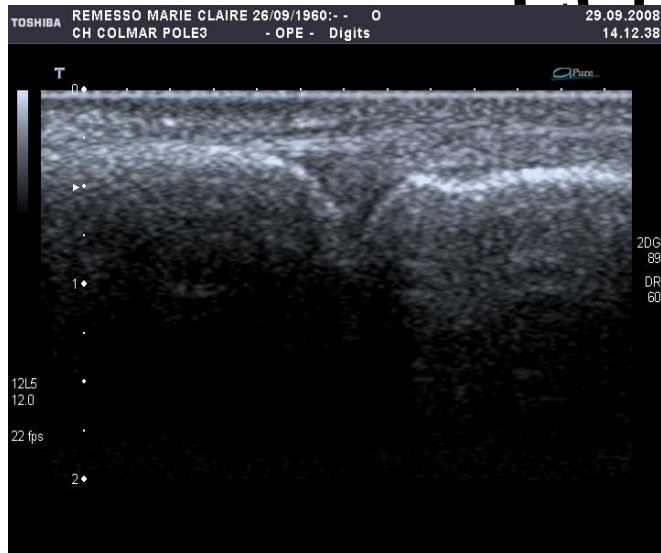
Coxites rhumatoïdes



Genoux rhumatoïdes



Echographie



Biologie

- Syndrome inflammatoire biologique (hyperleucocytose, anémie inflammatoire, augmentation de la VS, CRP, profil inflammatoire à l'électrophorèse des protéines).
- Auto-anticorps: FR, Anti-CCP (très spécifiques)
- Ponction articulaire: liquide inflammatoire > 2000 leucocytes avec prédominance de PNN, stérile, sans microcristaux.

Diagnostic

Critères de L'ARA 1987

Critère	Définition
1. Raideur matinale	Raideur matinale articulaire et péri-articulaire durant au moins une heure avant l'amélioration maximale
2. Arthrite d'au moins trois groupes articulaires	Gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins trois groupes articulaires, constaté par un médecin. Les 14 groupes possibles sont à gauche ou à droite les interphalangiennes proximales (IPP), les métacarpophalangiennes (MCP), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les métatarsophalangiennes (MTP)
3. Arthrite des articulations des mains	Gonflement d'au moins un groupe articulaire (voir définition 2) parmi lesquels les poignets, les MCP ou les IPP
4. Arthrite symétrique	Atteinte simultanée des même groupes articulaires (voire définition 2) des deux côtés du corps (atteinte bilatérale des IPP, MCP ou MTP sans symétrie absolue)
5. Nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin
6. Facteurs rhumatoïdes sériques	Mise en évidence d'une quantité anormale de facteurs rhumatoïdes sériques par une méthode dont les résultats sont positifs dans moins de 5% des sujets témoins normaux
7. Modifications radiologiques	Modifications typiques des PR sur les radiographies de face des mains et des poignets avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente, localisée, des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modification d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas)

Traitement

- Personnalisé, adapté, précoce, spécialisé et multidisciplinaire
- Information !!!
- Prise en charge à 100%
- 3 Objectifs: - Soulager
 - Ralentir l'évolution de la maladie
 - Maintenir la fonction articulaire, l'insertion professionnelle et la prévention des déformations

Traitements de la polyarthrite rhumatoïde

- Ils visent à freiner l'auto-immunité.
- Ils diminuent aussi l'immunité normale et donc les défenses contre les infections.
- Ils sont de deux ordres :
 - Les traitements immédiats, qui agissent rapidement, mais pas dans la durée,
 - Les traitements de fond, qui agissent sur le long cours.

Traitements symptomatiques

- Antalgiques: paracétamol, Paracétamol-dextropropoxyphène, tramadol, Morphine (skenan)
- AINS
- Corticoïdes: Faibles doses (posologie moyenne de 7-8 mg/l)
- Traitements locaux: Infiltration intra-articulaires (produits cortisoniques) , synoviorthèse isotopique
- Orthèse et règles d'économie articulaire
- Kinésithérapie, physiothérapie

Traitement

- Traitement chirurgicaux
- Information du malade et soutien psychologique
- Rôle infirmier:
 - Surveillance des traitements (effet secondaire: peau, labstix, foie, digestif)
 - Lutte des attitudes viscieuses, complications décubitus (escarres, phlébites,...)
 - Moral !!!

Dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est certain, il faut débiter le plus tôt possible un traitement de fond efficace, éventuellement immunosuppresseur d'emblée.

Traitements de fond de la PR

- Efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et retarde ou stoppent la progression de signes radiologiques
- Prescrit le plus tôt possible
- Actions retardés, au long cours

Traitements de fond

- Plaquenil: 2-3 comp/j surveillance cornée rétine
- Salazopyrine: 1-4 comp/j surveillance foie: TGO, TGP, NFS (leucopénie, thrombopénie)
- Sels d'or: Allochrysine: IM 0,025-0,05 surveillance peau (aphte, stomatite, éruption), rein (protéinurie), NFS (leucopénie, thrombopénie)
- Méthothrexate: IM ou PO 7,5-20 mg/s

traitement de référence !!! Surveillance poumons (allergie rare), foie (TGO, TGP), rein (creat), NFS (leucopénie, thrombopénie)

- Arava: 1 comp/j surveillance foie (TGO, TGP), rein (creat), NFS (leucopénie, thrombopénie)

Le méthotrexate

- ✧ Traitement de fond immunosuppresseur de la PR
- ✧ Forme orale : Novatrex[®] comprimés à 2,5mg
- ✧ Peut être donné en I.M.
- ✧ Prise hebdomadaire de 7,5mg à 15mg
- ✧ Latence d'activité de 4 à 6 semaines

Risques du Méthotrexate

- ✧ Pneumologique (pneumopathie immuno-allergique ou de fibrose pulmonaire)
 - ➔ Radio des poumons $\pm$ E.F.R. avant traitement,
 - ➔ À contrôler si toux fébrile ou dyspnée.

- ✧ Hépatique (fibrose)
 - ➔ Bilan hépatique avant traitement,
 - ➔ puis tous les mois (transaminases ++)

Risques du Méthotrexate

✧ Atteinte des lignées sanguines

- ➔ N.F.S.plaquettes avant traitement,
- ➔ puis chaque semaine pendant les 3 premiers mois,
- ➔ puis tous les mois

✧ Infections

- ➔ avant traitement éliminer un foyer infectieux actif

✧ Risque tératogène

Le léflunomide (Arava®)

- Traitement immunosuppresseur
- A la même efficacité et les mêmes indications que le méthotrexate. Il n'y a pas de critères de choix entre les deux.

Modalité d'administration du léflunomide (Arava®)

- * Voie orale
- * 10 ou 20mg/j en suite
- * Actif après 4 à 6 semaines
- * S'améliore encore en 4 à 6 mois
- * Pas d'ajustement posologique chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé.

Risques du léflunomide (Arava®)

✧ Hépatite médicamenteuse

➔ Surveillance du bilan hépatique tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2 mois

✧ Atteinte des lignées sanguines (leucopénie ++)

➔ NFS plaquettes toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2 mois

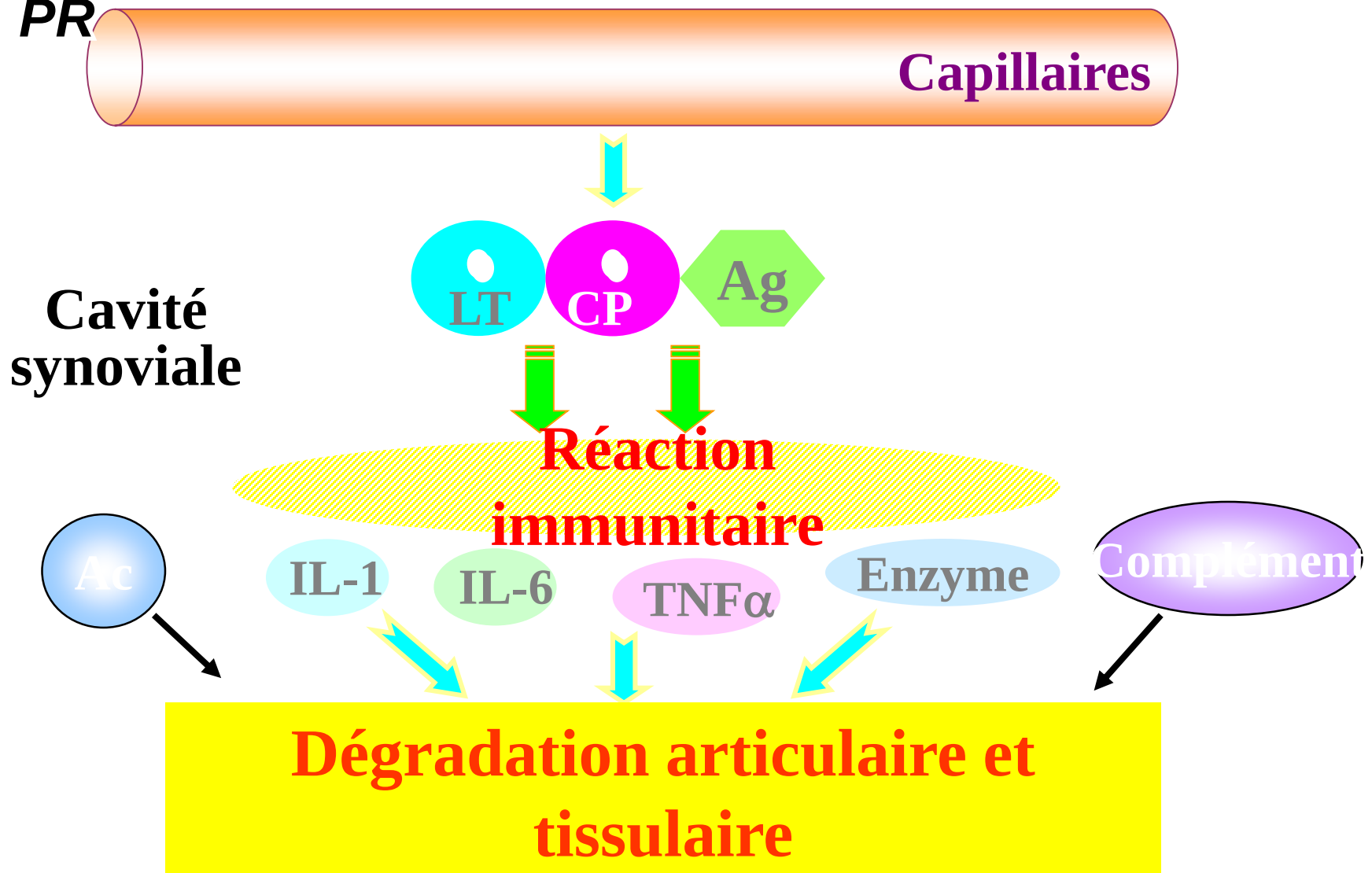
✧ Augmentation (souvent modérée) des chiffres tensionnels

✧ Stomatite

✧ Chute des cheveux, prurit, eczéma, urticaire

Les nouvelles biothérapies dans la PR

Une meilleure connaissance de la pathogénie de la PR

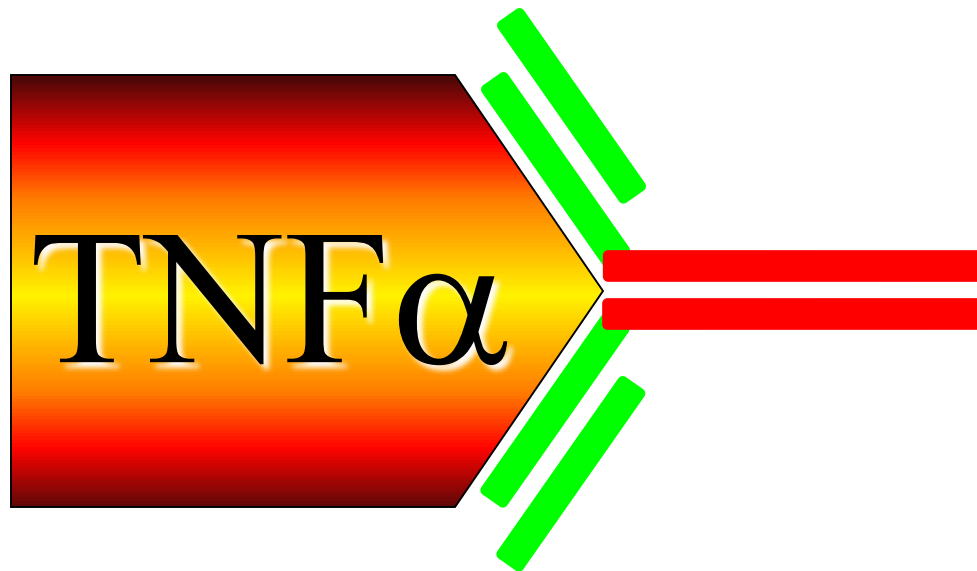


Traitements de fonds: les biothérapies

- Anticorps monoclonaux ou récepteur soluble bloquant le TNF- α
- Rémicade, Humira (anticorps monoclonaux)
- Enbrel (récepteur soluble)
- Surveillance risques infectieux (tuberculose)

L'infliximab (Rémicade[®])

L'infliximab (Rémicade[®]) est un anticorps monoclonal chimérique IgG fabriqué à partir d'une lignée de cellules recombinantes en partie humaine, en partie souris, dirigé contre le TNF α .



Cellule
Immuno-
compétente

inactive

↳ L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le méthotrexate.

↳ Initié et surveillé par un rhumatologue ou un interniste et réservé aux hôpitaux.

Posologie et mode d'administration

- ✚ Présentation sous la forme d'ampoules à 100mg d'infliximab à administrer IV en 2 heures.
- ✚ Dose de 3mg/kg à S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines.
- ✚ En association avec le méthotrexate.

Contre-indications

- 💣 Infection active non contrôlée aiguë ou chronique,
- 💣 Tuberculose active ou « latente » c'est à dire antécédent tuberculeux non déjà traité par antibiothérapie,
- 💣 Insuffisance cardiaque modérée à sévère,
- 💣 Grossesse et allaitement.

Complications

- Tuberculose : miliaire, extra-pulmonaire,...
- Infections graves, parfois mortelles,
- Infections à opportunistes,
- Réactions allergiques à l'infliximab, anti-corps anti-infliximab,
- Aggravation d'insuffisance cardiaque.

L'éthanercept (Enbrel®)

- ❖ Présentation sous la forme de poudre à 25mg d'éthanercept à conserver entre +2°C et +8°C et à dissoudre dans son solvant ppi.
- ❖ 1 injection sous-cutanée 2 fois par semaine.

cellule

TNF α

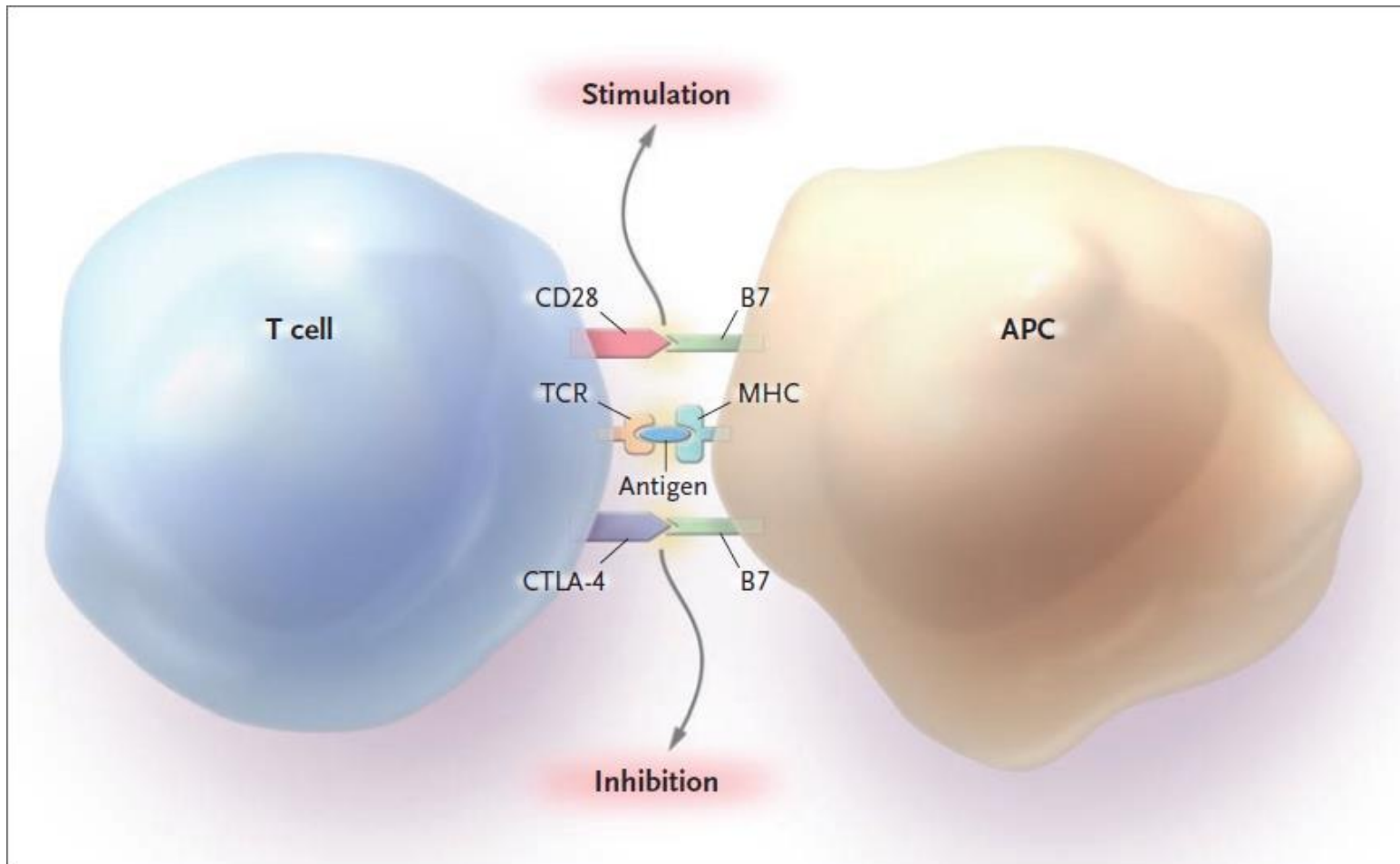
activée

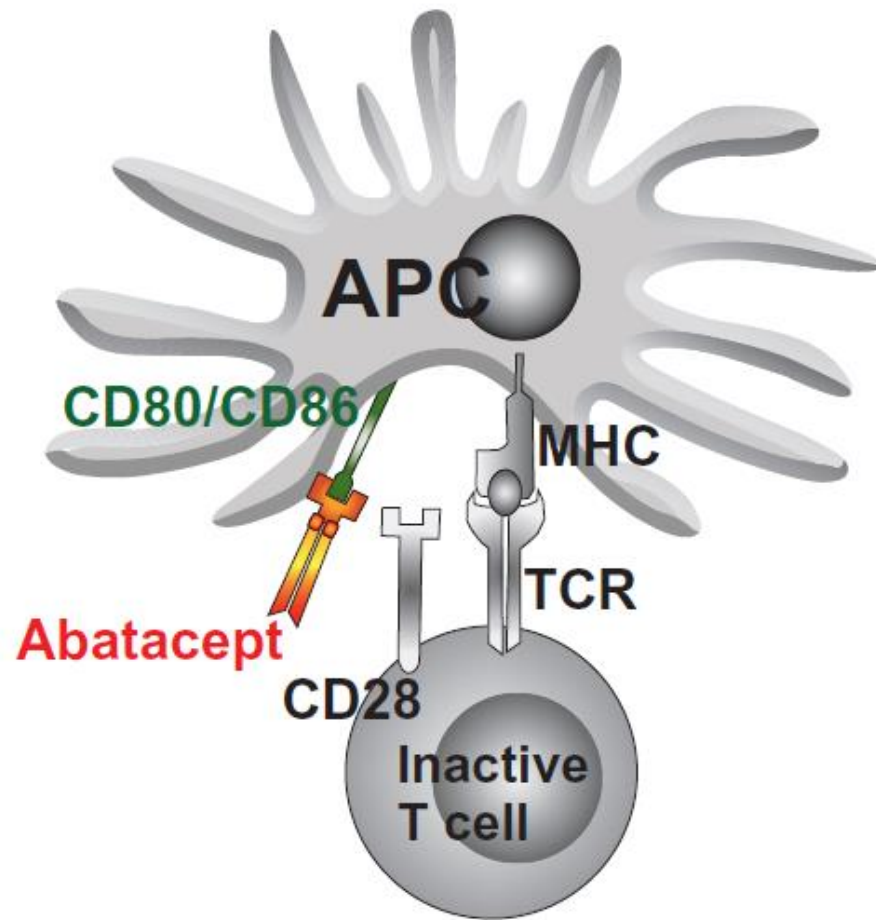


Cellule
Immuno-
compétente

inactive

Abatacept





Rituximab

- Anticorps anti-CD20 ciblant le lymphocyte B
- Prémédication nécessaire pour éviter les réactions allergiques
- (corticoïdes, paracétamol, antihistaminiques)
- 2 cures en 15 jours

Biothérapies : coût annuel

- **Infliximab** : 9000 € / an (3 mg / kg ; 60 kg)
- **Etanercept** : 13 000 €/ an (50 mg / sem)
- **Adalimumab** : 13 600 € / an (40 mg / 14 jours)
- **Rituximab** : 11 280 € (retraitement en moyenne tous les 9 mois), 5655 € pour 1 traitement (2 perf)
- **Abatacept** : 15 000 € / an (10 mg / kg ; 60 kg)